



Application des modèles physiologiques à l'analyse de données de toxicocinétique

Sandrine Micallef, Frédéric Y. Bois

► To cite this version:

Sandrine Micallef, Frédéric Y. Bois. Application des modèles physiologiques à l'analyse de données de toxicocinétique. Journal de la Societe Française de Statistique, 2004, 145 (3), pp.15-32. ineris-00961893

HAL Id: ineris-00961893

<https://hal-ineris.archives-ouvertes.fr/ineris-00961893>

Submitted on 20 Mar 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Applications des modèles physiologiques à l'analyse de données de toxicocinétique

—

Physiological models for toxicokinetic data analysis

Sandrine Micallef et Frédéric Yves Bois

Unité de Toxicologie Expérimentale, Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques.

Correspondance : Sandrine Micallef
INERIS
Parc Technologique ALATA
PB 2
60550 Verneuil en Halatte
tel : 03 44 55 61 68
fax : 03 44 55 66 05
email : sandrine.micallef@ineris.fr

Résumé

Les études de toxicologie visent à protéger les populations humaines en quantifiant l'impact d'expositions aux produits chimiques sur la santé. La toxicocinétique s'attache plus particulièrement à décrire la relation entre une exposition et la quantité résultante de toxique au niveau des tissus du corps. A cette fin, des modèles mathématiques sont utilisés pour comprendre et représenter les phénomènes physiologiques de transport, transformation et élimination des substances chimiques. Pour des raisons éthiques, les données permettant d'estimer les paramètres de ces modèles sont éparées et ne concernent que rarement la population humaine. D'une part, les extrapolations requises (inter-espèces, inter-sujets, *etc.*) sont facilitées, comme nous le montrons, par l'emploi de modèles toxicocinétiques "physiologiques". Nous verrons d'autre part, que le problème posé par la pauvreté des données peut être résolu par leur analyse dans un cadre bayésien. L'estimation bayésienne des paramètres de ces modèles limite le besoin de recourir à l'expérimentation en utilisant l'information disponible *a priori* sur la valeur des paramètres physiologiques (flux sanguin, volume des organes du corps, *etc.*)

Mots-Clés : Modèles toxicocinétiques

Statistique bayésienne

Simulations stochastiques

Toxicologie

Introduction

Certaines substances chimiques présentes dans l'environnement peuvent engendrer des effets nocifs après absorption. Pour comprendre les mécanismes d'action sous-jacents, des études toxicologiques sont menées afin de recueillir et d'analyser des données expérimentales ou d'observation. Généralement, les contraintes économiques ou éthiques font que les données disponibles pour ce type d'étude sont assez pauvres voire insuffisantes. Il est, en effet, difficile de mener des expérimentations correspondant à des conditions réelles d'exposition (sur la population humaine par exemple), en regard des conséquences nocives que ces expositions peuvent engendrer. De ce fait, divers types d'extrapolations restent nécessaires pour prédire les effets toxiques dans un cadre différent des conditions de l'expérimentation. Globalement, l'extrapolation concerne l'exposition (extrapolation inter-doses, inter-durées, inter-voies d'exposition) ou l'individu (transposition inter-espèces, inter-sujets, intra-individu). Pour cela, les modèles mathématiques restent le meilleur outil. Ils sont utilisés pour tester des hypothèses et en déduire des conséquences pour les populations humaines exposées.

Le mécanisme toxique se décompose en deux étapes : acheminement de la substance dans les différents tissus (toxicocinétique) et action toxique au niveau de certains de ces tissus du corps (toxicodynamie). Les effets toxiques des substances chimiques ne sont pas simplement liés à la concentration d'exposition (dans l'environnement, ou dans l'alimentation) mais dépendent de la quantité de produit atteignant les cellules du corps les plus sensibles à ce produit [1]. Les processus complexes d'absorption, de distribution, de transformation chimique et d'élimination font que cette quantité (ou "dose interne") n'est pas forcément proportionnelle à la concentration d'exposition [1,2]. La relation entre la dose efficace et la dose d'exposition peut varier en fonction de facteurs tels que l'âge, le sexe ou l'état physiologique [3]. Des modèles "toxicocinétiques" (ou "pharmacocinétiques" pour des substances thérapeutiques) sont développés pour représenter, comprendre et prévoir la distribution locale et temporelle d'un agent toxique dans un organisme.

Parmi les modèles existants, les modèles physiologiques [1,4,5] retiennent particulièrement l'attention des toxicologues. Ces modèles ont été développés pour fournir une dosimétrie au niveau des tissus. Leurs

structures et paramètres reposant sur une conceptualisation des mécanismes biologiques, ils offrent une description physiologique de l'organisme. De nombreuses informations (données expérimentales référencées, connaissances physiologiques *etc.*) sont disponibles *a priori* dans la littérature scientifique quant aux valeurs de leurs paramètres. L'utilisation de ces informations permet de ne pas multiplier inutilement les expérimentations animales ou humaines. De ce fait, les modèles toxicocinétiques physiologiques (TCP) répondent aux contraintes économiques ou éthiques existant en toxicologie.

Ce papier fait le point sur l'utilisation des modèles TCP pour l'analyse de données toxicocinétiques. Dans l'optique d'une démarche d'utilisation de l'information disponible et d'exploitation des bases de données existantes, l'inclusion d'informations connues *a priori* sera présentée. Dans ce cadre, la statistique bayésienne est un outil bien approprié à l'analyse de données toxicocinétiques. La calibration des modèles TCP sera abordée selon le paradigme bayésien. Enfin, une dernière section présente les divers types d'extrapolations menées dans le cadre des études toxicocinétiques.

Les données toxicocinétiques

Les études toxicocinétiques produisent des données sur la répartition spatio-temporelle d'une substance toxique dans le corps après administration d'une quantité connue. La collecte d'informations spatiales est, en général, assez limitée (sauf dans le cas de l'analyse d'image). La plupart du temps, la concentration de toxique est mesurée dans un seul tissu ou organe du corps (le sang, par exemple, souvent choisi pour des raisons de commodité) et les quantités rejetées (dans l'urine, l'air exhalé...) Pour un tissu analysé, les mesures sont relevées à différents instants ; l'information temporelle est plus abondante que l'information spatiale. La Figure 1 propose un exemple de données toxicocinétiques pour le 1,3-butadiène. Ces données représentent la concentration de 1,3-butadiène dans l'air exhalé par quatre sujets humains suite à une exposition à 5 parties par million (en volume dans l'air, ppm) pendant deux heures. Les mesures ont été relevées jusqu'à une heure au-delà de l'exposition. En plus des mesures de concentrations, diverses covariables telles que la masse corporelle, l'âge ou le sexe sont souvent enregistrées. Enfin, toutes ces données sont observées sur plusieurs individus (animaux ou humains).

La modélisation toxicocinétique physiologique

Pour décrire la cinétique d'une substance toxique dans un organisme, différents modèles mathématiques sont disponibles. Tous simplifient la complexité physiologique en subdivisant le corps en compartiments (un compartiment est défini comme une quantité de substance homogène au niveau cinétique). Les modèles toxicocinétiques (TC) se classent en deux groupes : les modèles TC empiriques classiques et les modèles TC physiologiques (TCP).

Les modèles TCP s'appuient sur la connaissance biologique. Le corps est modélisé par un ensemble de compartiments correspondant à des organes (foie, reins, poumons, *etc.*) ou des tissus (muscles, tissus adipeux, os *etc.*). Les fluides biologiques sont les principaux vecteurs des composés toxiques dans le corps. Ainsi, les interconnexions entre compartiments représentent souvent les échanges sanguins entre les différents organes. D'autres échanges (via la lymphe ou par diffusion) sont parfois modélisés. Le toxique passe du sang vers les différents organes plus ou moins facilement selon l'affinité des tissus pour la substance. Ce phénomène est caractérisé par un paramètre appelé coefficient "de partage" ou "d'affinité". Les modèles TCP représentent, de plus, les transformations chimiques de la substance par métabolisme. Il s'agit de réactions enzymatiques saturables et potentiellement non linéaires. Le métabolisme a souvent lieu au niveau des cellules du foie, mais peut également se produire dans d'autres organes (reins, poumon, peau, placenta *etc.*). Les autres types d'éliminations (urinaires, fécales, par expiration ou sudation) sont aussi décrits par les modèles TCP.

Les valeurs des paramètres de ces modèles peuvent être connues à partir de la littérature physiologique ou obtenues par expérimentation. La représentation des organes n'est pas nécessairement exhaustive. Elle dépend de la substance étudiée et des organes sensibles au toxique (organes cibles) ou de ceux jouant un rôle dans le métabolisme ou le stockage de la substance. Leur nombre varie également en fonction de la question toxicologique (hypothèses testées) ou de la connaissance des phénomènes. Dans de nombreux modèles, plusieurs tissus sont agrégés. Cette agrégation est décidée par le modélisateur physiologiste pour des raisons utilitaires ou biologiques (même perfusion sanguine par unité de masse et même affinité pour la substance considérée, par exemple).

Un modèle TCP permet de prédire la concentration de substance dans un tissu donné à partir de la dose d'exposition (quantité ingérée, concentration inhalée, dose injectée par voie intraveineuse, *etc.*). La fonction paramétrée f_θ reliant la concentration d'exposition, C_{Exp} , et les concentrations internes C_i , s'écrit symboliquement :

$$C_i = f_\theta(C_{Exp})$$

Les contraintes du transport des substances sont, en général, modélisées par un système paramétré dont f_θ est la solution. Ce système est composé d'équations différentielles décrivant la variation de concentration du toxique dans chacun des compartiments. Les paramètres θ du système sont :

- les paramètres spécifiques aux caractéristiques physiologiques de l'espèce considérée (par exemple, volume des tissus, V_i , flux sanguins F_i ou taux de ventilation pulmonaire noté Fl)
- et les paramètres spécifiques à la fois au toxique et à l'organisme (coefficient de partition P_i ou constante cinétique de métabolisme k_i , par exemple).

La variation de quantité de toxique dans le compartiment i est décrite, de façon générique, par l'équation différentielle suivante :

$$\frac{\partial Q_i}{\partial t} = F_i \left(C_e - \frac{Q_i}{V_i P_i} \right) + g_i(t) - h_{k_i}(t) - l_i(t)$$

où C_e , la concentration entrant par l'intermédiaire du sang. La fonction g_i caractérise l'administration, h_{k_i} la transformation par métabolisme dont le paramètre est noté k_i et l_i correspond à l'élimination (non nulles lorsqu'elles ont lieu dans le compartiment i). Ce système, résolu en général par intégration numérique avec des valeurs de paramètres, permet de simuler les concentrations internes au cours du temps dans tous les compartiments du modèle. La Figure 2 présente un modèle physiologique à 7 compartiments décrivant l'exposition par inhalation à de nombreux agents gazeux. Les échanges avec le milieu extérieur se font ici, *via* les poumons (respiration), les reins (excrétion urinaire) et le foie (métabolisme hépatique). La plupart des compartiments sont interconnectés parallèlement. Les équations différentielles caractérisant les échanges

pour chaque compartiment sont indiquées directement sur la Figure 2. La résolution numérique de ces équations fournit, dans chaque compartiment, la concentration ou la quantité de toxique en fonction du temps. Des courbes de cinétique simulée sont proposées sur la Figure 1, en trait continu. Elles donnent la concentration de 1,3-butadiène dans l'air exhalé en fonction du temps suite à une exposition à 5 ppm pendant deux heures.

Les modèles TCP peuvent, en outre, décrire des phénomènes physiologiques tels que les phénomènes de premier-passage ou les cycles entéro-hépatiques. Après l'absorption, une certaine quantité de substance toxique se propage dans le corps. Une partie de cette quantité atteint les sites d'élimination avant passage par les autres tissus. Cette "perte" correspond au phénomène de premier passage et doit être prise en compte lorsque l'on tente des extrapolations entre voie d'administration, en particulier. Pour cela, le modèle TCP doit comporter une description, même simple, des compartiments concernés.

La description des mécanismes de distribution de l'agent est plus ou moins fine selon les modèles. Elle varie principalement selon les objectifs de l'étude (connaître une quantité métabolisée, fournir des prédictions de concentrations au niveau de tel organe ...) Pour un même agent, différentes structures de modèles TCP sont donc admissibles. Le 1,3-butadiène, par exemple, est un agent pour lequel différents modèles TCP ont été définis. Mezzetti *et al.* [6] utilise un modèle TCP comprenant trois compartiments dans lequel le compartiment des organes "bien perfusés" est le seul site de métabolisme. D'autres auteurs [7] ont proposé un modèle à six compartiments différenciant les métabolismes hépatique, viscéral et pulmonaire. Dans un travail plus récent, Kohn *et al.* [8] discutent de l'effet de la structure sur les prédictions des modèles TCP pour le 1,3-butadiène. Malgré leurs différentes structures, les modèles précédents ont permis de répondre à des questions toxicologiques précises concernant la même substance.

Modélisation statistique et modélisation TCP

Calibration des modèles

L'information a priori

De par leur structure paramétrique, les modèles TCP permettent de prendre en compte un *savoir* physiologique *a priori*. L'information *a priori* regroupe les connaissances et l'expertise relative à l'étude et recueillies avant l'expérimentation. Il s'agit généralement d'information concernant le mécanisme toxique (passage d'une barrière physiologique, transformation chimique des xénobiotiques dans les cellules du foie, par exemple) ou les grandeurs physiologiques (masse du foie, volume des reins, *etc.*). Ces informations peuvent être prises en compte au niveau de la structure du modèle ou de la valeur de ses paramètres. Qu'elles portent sur la valeur des paramètres anatomo-physiologiques ou sur le mécanisme lui-même, toutes ces informations comprennent une part d'incertitude qui doit être intégrée au modèle. Le recours à une simple estimation *a priori* des incertitudes sur les paramètres du modèle [9] permet de donner des intervalles de confiance pour les prédictions en utilisant des méthodes de Monte Carlo [10].

La littérature scientifique offre une source considérable d'information *a priori* utilisable pour la construction des modèles TCP. De nombreuses publications [11-14] recensent des valeurs physiologiques (volumes d'organes, flux sanguins *etc.*) pour l'humain et les animaux communément utilisés dans les laboratoires. La plupart des publications donnent des valeurs de références et peuvent aller jusqu'à indiquer des intervalles de valeurs biologiques plausibles [13]. Ces intervalles fournissent une mesure de l'incertitude associée au paramètre considéré. Il est cependant exceptionnel que ces documents informent sur la variabilité des paramètres dans la population. Cela est regrettable d'autant que les études toxicologiques n'observent qu'un échantillon restreint de la population qu'elles visent à protéger.

Utilisation de l'information provenant d'expérimentations pour l'estimation des paramètres

Les valeurs des paramètres des modèles TCP peuvent aussi être déterminées expérimentalement (par exemple, pesée des sujets pour évaluer la masse corporelle). Malgré leur base physiologique, ces valeurs ne

sont pas toujours observables directement (constante de vitesse d'élimination ou masse d'un organe interne, par exemple). Dans ce cas, l'information apportée par des données expérimentales sur le comportement de variables d'état du modèle (*e.g.* concentrations sanguines en fonction du temps) devient nécessaire même si ces observations ne concernent pas directement les valeurs des paramètres inconnus. L'estimation des paramètres consiste alors à extraire l'information de ces données expérimentales et peut être menée dans un cadre fréquentiste (par "ajustement") ou bayésien (par "calibration").

Certains modélisateurs refusent d'ajuster les modèles TCP car leur qualité pourrait être détériorée par de mauvaises données [15]. Ils prétextent que l'ajustement du modèle pourrait transférer les erreurs (ou imprécisions) contenues dans les données vers les paramètres et fausser ses prédictions. D'autres arguments en défaveur de l'ajustement concernent les erreurs de modélisation elles-mêmes. Premièrement, si un modèle TCP est construit sur la base d'hypothèses mécanistes incorrectes, son ajustement pourrait dissimuler les erreurs commises à ce niveau. Deuxièmement, un modèle TCP ajusté sur la base de données récoltées dans certaines conditions expérimentales, peut donner des prédictions différentes de nouvelles données produites dans les mêmes conditions (au moins en apparence !).

Ces remarques ne prennent pas en compte la possibilité de compléter la modélisation physiologique par une modélisation statistique (modèle d'erreur, prise en compte des variabilités explicables *etc.*) Malgré tout, ajuster les modèles TCP reste discutable. En effet, ces modèles sont complexes, en général sur-paramétrés par rapport aux jeux de données disponibles et les méthodes d'ajustement classique sont alors assez inefficaces. Elles tendent à redécouvrir des mécanismes bien connus (effet du poids, par exemple) en utilisant des données coûteuses. Enfin, l'ajustement n'est pas nécessaire pour évaluer la précision des prédictions, puisque des simulations stochastiques simples le permettent [9,10,16,17].

Estimation : l'approche bayésienne

La nécessité d'estimer les paramètres du modèle, le souhait de prendre en compte l'information disponible *a priori* et de tenir compte des incertitudes conduit à l'utilisation de la statistique bayésienne pour l'analyse des données toxicocinétiques [18,19].

Globalement, l'analyse bayésienne [20-23] permet de construire une inférence à partir de données sur la base d'un modèle de probabilité pour des quantités observables ou non-observables. Sa principale caractéristique est la quantification des incertitudes par des densités de probabilité. Le processus bayésien d'analyse des données inclut plusieurs étapes. La première consiste à définir un modèle de probabilité pour toutes les quantités (observables ou non) du modèle. C'est au cours de cette étape que l'expertise ou les informations *a priori* provenant de la littérature (ou des bases de données) peuvent être incluses en les traduisant en terme de densités de probabilité. L'ensemble des densités définies pour chaque paramètre du problème constitue la *densité a priori* qui est plus ou moins dispersée en fonction de la précision des connaissances sur les paramètres considérés. La seconde étape consiste à conditionner les paramètres sur les données observées par l'intermédiaire d'un calcul de vraisemblance. A partir du théorème de Bayes, la densité jointe *a priori* est mise à jour en utilisant la vraisemblance des données pour fournir une densité jointe *a posteriori*. Cette densité jointe *a posteriori* est donc une distribution de probabilité conditionnelle des quantités inobservables d'intérêt sachant les données collectées. La détermination de cette loi *a posteriori* constitue l'estimation bayésienne d'un modèle ou "calibration". De la densité *a posteriori*, on peut dériver divers estimateurs des paramètres et l'incertitude qui leur sont associés. La troisième étape de la démarche bayésienne repose sur la critique du modèle calibré et de ses prédictions. Plusieurs questions peuvent être posées dans ce cadre : Le modèle s'ajuste-t-il correctement aux observations ? Ses prédictions sont-elles raisonnables ? Les conclusions qui en découlent sont-elles cohérentes avec la connaissance du problème ? Et enfin, les résultats obtenus sont-ils sensibles aux hypothèses faites pour la construction du modèle ?

L'approche bayésienne s'applique particulièrement bien dans le contexte paramétrique des modèles TCP. Tout d'abord, elle permet d'inclure la connaissance *a priori* sur les paramètres dans le cadre de l'analyse de nouvelles données expérimentales et, de ce fait, utilise au mieux l'information apportée par des expériences souvent coûteuses. Ensuite, elle conduit naturellement à des estimations de paramètres ou des prédictions avec un intervalle de crédibilité associé. La calibration bayésienne supprime les biais du modèle qui pourraient exister sur la base de simulations reposant uniquement sur les paramètres *a priori* et permet de discuter ses prédictions. Par ailleurs, tous les paramètres d'un modèle ne bénéficiant pas nécessairement d'une information *a priori*, certains nécessitent d'être estimés. Enfin, elle est maintenant facilement réalisable

par des méthodes numériques [24] et peut être conduite malgré la complexité des modèles. Cette approche est donc particulièrement recommandée pour l'estimation des modèles TCP même s'ils tendent à devenir de plus en plus complexes.

Application de modèles TCP à la prédiction

Les modèles TCP ont souvent pour objectif d'extrapoler des conditions expérimentales vers les situations environnementales. L'analyse de données obtenues après expositions expérimentales et/ou la détermination d'un mécanisme d'action opérant chez l'animal ne seraient guère utiles en l'absence de procédures scientifiques d'extrapolation (ou "transposition") des résultats à l'homme. Il s'agit alors de statuer sur des expositions plus faibles, plus fortes ou sur des expositions par inhalation quand les données concernent l'ingestion. Même lorsque des données humaines sont disponibles, la question se pose par exemple de leur validité pour la femme, la femme enceinte, l'enfant, et autres populations sensibles [25,26]. La recherche en toxicologie se concentre sur l'étude des mécanismes d'action et tend à considérer qu'un modèle mécaniste conduit à des extrapolations plus robustes qu'un modèle empirique. L'incorporation de considérations statistiques sur la variabilité des valeurs de paramètres physiologiques dans les populations considérées [19,27-29] peut également intervenir dans le processus d'extrapolation.

Dans la suite, les différents types d'extrapolation sont détaillés, en particulier les extrapolations inter-doses, inter-durées d'exposition, inter-voies d'administration, inter-espèces, inter-sujets et intra-individuelle.

Extrapolations inter-doses et inter-durées

La dose interne est la principale variable décrite par les modèles toxicocinétiques (qu'ils soient physiologiques ou non) puisqu'elle conditionne l'effet toxique. Elle est à son tour conditionnée par le niveau de concentration externe qui est, lui-même, une fonction arbitraire du temps. Par exemple, l'exposition peut être unique ou répétée, se faire à concentration fixe ou fluctuante. Les doses internes atteintes lors d'expérimentations sont souvent très différentes de celles rencontrées dans les situations réelles d'exposition sur les lieux de travail ou dans l'environnement. Pour extrapoler d'une exposition donnée à une autre prédite,

il suffit de changer, en entrée du modèle le niveau de concentration d'exposition, la durée d'exposition, sa fréquence, *etc.*

Une extrapolation entre faible et forte doses reste bien sur délicate car l'on s'intéresse à ce qui se passe en dehors de l'intervalle d'observation du phénomène. Les modèles empiriques ajustés peuvent fournir une interpolation sur la plage d'observation des données. Néanmoins, hors de cet intervalle, ils peuvent s'éloigner considérablement du phénomène réel qu'ils cherchent à prédire. Les modèles physiologiques sont, en revanche, théoriquement capables de donner des prédictions correctes même en dehors de l'intervalle de collection des données puisqu'ils s'appuient sur des mécanismes physiologiques supposés être indépendants de l'exposition.

Transpositions inter-voies d'exposition

Les expérimentations dans lesquelles la voie d'exposition n'est pas la voie d'intérêt peuvent également être mises à profit grâce à la modélisation TCP. Une fois dans le corps, la substance se distribue selon les mêmes mécanismes indépendamment de la voie d'administration. Le système d'équations différentielles (et ses paramètres associés) caractérisant la distribution de la substance est, alors, le même quelle que soit la voie d'exposition considérée. On peut, donc, prédire la toxicocinétique d'un agent inhalé sur la base d'études utilisant la voie d'exposition cutanée. Il suffit, pour cela, que le modèle décrive les voies concernées et les flux de substance correspondants. Le modèle physiologique de la Figure 2 est capable de simuler des expositions par inhalation, application cutanée, ingestion et intra-veineuse. L'exposition par inhalation est, par exemple, représentée par les échanges entre le poumon et l'air ambiant. Il est même possible de prédire des expositions simultanées par ces différentes voies.

Transposition inter-espèces

Pour des raisons éthiques évidentes et pour des raisons techniques, il est difficile voire impossible d'exposer des volontaires humains et d'observer des doses internes. C'est pourquoi, la plupart des études toxicologiques visant à déterminer des doses admissibles (doses maximales ne causant pas d'effet toxique) utilisent des systèmes *in vitro* ou ont recours à l'expérimentation animale. Les études *in vitro* permettent de

comprendre le mécanisme toxique local (au niveau des cellules cibles, par exemple). Cela n'est pas toujours suffisant car il reste à comprendre le phénomène de distribution jusqu'à ces tissus cibles. C'est alors que l'expérimentation animale devient utile. Malgré tout, des différences significatives (qualitatives et quantitatives) existent entre les physiologies humaine et animale. Pour transposer les doses admissibles obtenues d'une espèce à une autre, deux solutions sont envisageables : l'utilisation de "facteurs d'incertitude" ou la modélisation physiologique. La première solution consiste à diviser par un facteur (10, en général) les doses obtenues chez l'animal pour les transposer à l'homme. Ce facteur est choisi plus ou moins arbitrairement et souvent discutable. En revanche, la modélisation TCP permet, par sa description paramétrique de l'organisme, d'expliquer les différences inter-espèces. Le principe de base de transposition par modélisation TCP [30,31] est de supposer que les mécanismes (de pénétration, distribution, métabolisme et excrétion) sont identiques chez les espèces considérées et que les différences concernent uniquement les grandeurs physiologiques. Des différences de mécanisme connues (par exemple, de métabolisme) peuvent également être prises en compte en adaptant le modèle. Les procédures de transposition consistent donc à conserver ou adapter la structure du modèle et à modifier la valeur de ses paramètres physiologiques (volumes des organes, flux plasmatiques...) en fonction de l'espèce [32,33] (par l'intermédiaire de bases de données existantes, par exemple [13]).

Néanmoins, la valeur de certains paramètres n'est pas toujours connue et reste difficile à transposer d'une espèce à l'autre. C'est le cas, en particulier, des paramètres non physiologiques dont la valeur dépend de la substance considérée. Dans ce contexte, le recours à l'extrapolation « allométrique » est encore possible [34]. L'extrapolation allométrique considère que la valeur du paramètre d'intérêt s'écrit comme une fonction paramétrée de la masse corporelle :

$$P = a \cdot W^k$$

où P est la valeur extrapolée du paramètre considéré, a et k des constantes indépendantes de l'espèce et W la masse corporelle de l'espèce. Les équations allométriques sont généralement paramétrées par ajustement des paramètres a et k sur la base de données expérimentales ou provenant de la littérature.

Extrapolation inter-sujets ou intra-individuelle

Malgré les difficultés éthiques, certaines études expérimentales de toxicologie observent directement des populations humaines. Ces études expérimentales sont très contrôlées et un comité d'éthique doit toujours être consulté. Dans ce type d'étude, la dose d'exposition est comparable ou inférieure aux doses environnementales habituelles. Néanmoins, l'accroissement possible du risque individuel pour les volontaires ainsi que le coût du montage de l'expérience conduisent à limiter leur recrutement. L'information recueillie suite à l'exposition des sujets est intéressante mais c'est plutôt la population dans sa globalité que l'on souhaite protéger et non les individus de caractéristiques identiques à celles des volontaires (sauf dans un cadre thérapeutique). L'analyse sur un échantillon de population doit donc être utile pour renseigner sur la population dans sa globalité.

On peut aussi s'intéresser à la toxicocinétique d'un agent chez des populations notoirement différentes de celles observées. Ces différences peuvent concerner le sexe, l'âge, l'ethnie ou l'état physiologique des sujets. Par exemple, les femmes enceintes ne sont jamais volontairement exposées, mais on peut vouloir inférer la toxicocinétique d'une substance chez elles. On peut s'intéresser, également, à la toxicité du plomb chez les enfants et ne disposer que de données chez l'adulte. Les différences expliquées entre les individus sont prises en compte par l'introduction de covariables au modèle. Ces covariables permettent, également, de traiter les changements intra-individuels observables entre deux expérimentations (variation de la masse, de l'âge, de l'état physiologique d'un même sujet). Lorsque l'utilisation des covariables ne permet pas d'extrapoler, la modélisation déterministe des paramètres peut être utilisée pour les extrapolations inter-sujets et intra-individuelle. Cependant, les covariables ou les paramètres ne suffisent pas toujours à expliquer les différences dans la réponse toxicocinétique entre deux sujets ou un même individu. Pour les fluctuations inexpliquées, il est nécessaire de prendre en compte les variabilités inter- et/ou intra-individu par modélisation statistique.

Extrapolation par modélisation déterministe

La modélisation physiologique peut être étendue pour décrire les différences inter-sujets affectant les valeurs de paramètres. Pour une extrapolation entre deux sujets d'âge différent, par exemple, une prise en compte de l'évolution de la masse des différents tissus ou organes en fonction de l'âge permet d'adapter automatiquement la valeur des paramètres du modèle physiologique. L'évolution de la masse des tissus chez l'homme et la femme a ainsi pu être utilisée pour prédire l'accumulation de 2,3,7,8-tetrachloro-*p*-dioxine (TCDD) à long terme [35]. Dans le même ordre d'idée, nous avons développé un modèle physiologique (Figure 3) pour décrire les changements biologiques au cours de la gestation, basé sur un modèle de Luecke *et al.* [36]. Les compartiments grisés sont ceux pour lesquels un accroissement a été pris en compte à partir d'une modélisation déterministe. Ce modèle permet une simulation de la toxicocinétique de substances diverses chez la femme enceinte et son fœtus.

Extrapolation par modélisation statistique hiérarchique

La modélisation déterministe n'est applicable qu'à ce que l'on connaît des causes de l'hétérogénéité. Par manque d'information, la variabilité n'est pas toujours interprétable d'un point de vue biologique. Dans ce cas, les probabilités permettent la prise en compte de l'hétérogénéité à l'aide d'outils tels que les modèles de population [37-39]. Ces modèles correspondent aux modèles à effets mixtes en statistique classique ou aux modèles hiérarchiques en statistique classique. Ils ont pour objectif d'extraire une description quantitative de la variabilité dans une large population, à partir de données individuelles. Le principe de base est de considérer que les valeurs d'un (ou des) paramètre(s) sont distribuées aléatoirement dans la population. Chaque paramètre individuel est situé autour de la valeur moyenne de population. D'un individu à l'autre, les paramètres diffèrent et caractérisent le degré de ressemblance entre les individus. Cette variabilité inter-individus peut-être décrite par une loi de probabilité multivariée appelée "distribution de population". La transposition par modélisation statistique se traduit généralement par la proposition de modèles multi-niveaux de variabilité inter-sujets. Un modèle typique de population est présenté sur la Figure 4. Deux niveaux de hiérarchie sont différenciés : le niveau individuel (sujets), et le niveau de population. Au niveau individuel, les données (**Y**) sont mesurées aux temps **t**, après une exposition **E**. Certaines caractéristiques du

sujet peuvent être connues précisément (comme par exemple, l'âge ou la masse corporelle), auquel cas, elles sont considérées comme des covariables (Φ). Si elles sont inconnues, elles sont notées θ . Les caractéristiques individuelles (paramètres θ ou covariables Φ) conditionnent les observations. Au niveau population, la variabilité inter-sujets est décrite en considérant que les paramètres θ , eux-mêmes, sont les réalisations d'un vecteur de variables aléatoires issues de distributions de population dont les paramètres sont μ et Σ .

Dans cette représentation, deux sous-modèles sont définis :

- Le modèle statistique lie les aspects prévisibles des données aux observations mesurées. Les différences entre prévisions et données sont supposées provenir de l'incertitude sur les mesures, des erreurs de modélisation ou des variabilités intra-individuelles. Ces déviations peuvent, par exemple, être modélisées par des variables aléatoires normales de moyenne nulle et de variance σ^2 . L'approche bayésienne permet de prendre en compte les incertitudes sur les valeurs de paramètres (de population par exemple, μ et Σ ou d'autres sur σ^2) en utilisant des densités de probabilité *a priori* notées P .
- Le modèle TCP, f , lie les variables prédites (concentrations ou quantités) aux variables E , t , θ et Φ .

Lors d'études toxicologiques antérieures, nous avons utilisé les modèles hiérarchiques de populations incluant la modélisation TCP et traité l'estimation des paramètres de ces modèles dans un cadre bayésien numérique [18,19,40].

Conclusion et perspectives

La modélisation TCP cherche à représenter un phénomène physique en fonction de différentes covariables physiologiques (masse corporelle, volume des tissus, *etc.*). Un large corpus de données informant sur la valeur moyenne de ces covariables dans la population a été accumulé au cours des 100 dernières années, mais ces informations restent éparées. Le développement d'Internet devrait permettre une meilleure

accessibilité de ces données antérieures. En parallèle, la modélisation physiologique offre la possibilité de mieux structurer et utiliser cette information.

On s'oriente donc vers des descriptions de plus en plus fines de l'organisme, capables d'intégrer davantage de données (comme, par exemple, le modèle de la femme enceinte présenté Figure 3). La création de modèles toxicocinétiques à la fois génériques et détaillés permettrait de décrire, à l'aide d'un même modèle, la distribution de multiples substances. En outre, l'imagerie médicale fournit maintenant des données sur la distribution de toxiques au niveau tissulaire et sur l'anatomie ou la physiologie de sujets, sans dommage pour leur santé. De telles données vont permettre à leur tour de calibrer des modèles plus complexes.

Néanmoins, les informations sur la distribution des paramètres physiologiques dans la population sont encore assez pauvres. Par exemple, la forme précise des lois de distributions est la plupart du temps inconnue. Les modèles de population généralement utilisés pour l'analyse des données toxicocinétiques supposent connues les lois de distribution des paramètres de population. En général, des lois normales, log-normales ou Gamma sont utilisées. Ces hypothèses mériteraient d'être relaxées par l'utilisation de modèles de population non-paramétrique [27,41,42].

L'analyse toxicocinétique de population ou l'optimisation de plans d'expériences sont des outils utiles aux études de toxicologie expérimentale [43]. Elles requièrent la mise en place de modèles statistiques dont les paramètres ont besoin d'être estimés. L'utilisation de l'information *a priori* pour l'estimation des paramètres donne tout son sens à la calibration bayésienne [19,43]. La possibilité de calibrer les modèles TCP permet aussi de les critiquer et/ou de les comparer entre eux. Bien que la définition du processus de "validation" d'un modèle reste une question ouverte, il est clair que ces étapes lui sont essentielles et le sont, par suite, pour l'utilisation de leurs prédictions.

L'objectif des études de toxicologie est de déterminer l'incidence des expositions sur la santé des populations. Leur finalité est donc, plus précisément, de quantifier les effets des toxiques. Les modèles TCP, élaborés pour déterminer les doses internes (en particulier, au niveau des cellules cibles de l'action toxique), ne décrivent qu'une partie du processus et ne permettent pas de lier l'exposition à l'effet. Il faut faire appel à des modèles dose-réponse (ou "toxicodynamiques") pour établir une relation entre les doses internes et les effets

qu'elles induisent. Le couplage de modèles TCP et de modèles dose-réponse est un axe de recherche actuel en toxicologie et en pharmacologie.

Références

1. Andersen ME. Development of physiologically based pharmacokinetic and physiologically based pharmacodynamic models for applications in toxicology and risk assessment. *Toxicology Letters* 1995; 79: 35-44.
2. Bailer AJ, Dankovic DA. An introduction to the use of physiologically based pharmacokinetic models in risk assessment. *Statistical Methods in Medical Research* 1997; 6: 341-58.
3. Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989; 541 p.
4. Gerlowski LE, Jain RK. Physiologically based pharmacokinetic modeling: principles and applications. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1983; 72: 1103-27.
5. Balant LP, Gex-Fabry M. Physiological pharmacokinetic modelling. *Xenobiotica* 1990; 20: 1241-57.
6. Mezzetti M, Ibrahim JG, Bois FY, Ryan LM, Ngo L, Smith TJ. A Bayesian compartmental model for the evaluation of 1,3-butadiene metabolism. *Journal of the Royal Statistical Society Series C-Applied Statistics* 2003; 52: 291-305.
7. Kohn MC, Melnick RL. Species differences in the production and clearance of 1,3-butadiene metabolites: a mechanistic model indicates predominantly physiological, not biochemical, control. *Carcinogenesis* 1993; 14: 619-28.
8. Kohn MC, Melnick RL. Effects of the structure of a toxicokinetic model of butadiene inhalation exposure on computed production of carcinogenic intermediates. *Toxicology* 1996; 113: 31-9.
9. Bois FY. Modélisation toxicocinétique de la concentration de 2,3,7,8-tetrachloro-p-dioxine après ingestion chez la femme. *Environnement, Risques et Santé* 2003; 2.
10. Hammersley JM, Handscomb DC. *Monte Carlo Methods*. London: Chapman and Hall, 1964; 178 p.
11. ICRP. *Basic Anatomical and Physiological data for Use in Radiological Protection: Reference Values*, 2002 p.
12. Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. *Pharmaceutical Research* 1993; 10: 1093-5.
13. Brown RP, Delp MD, Lindstedt SL, Rhomberg LR, Beliles RP. Physiological parameter values for physiologically based pharmacokinetic models. *Toxicol Ind Health* 1997; 13: 407-84.

- 14.Arms AD, Travis CC. *Reference Physiological Parameters in Pharmacokinetics modeling*, 1988 p.
- 15.Hopkins JC, Leipold RJ. On the dangers of adjusting the parameter values of mechanism-based mathematical models. *Journal of Theoretical Biology* 1996; 183: 417-27.
- 16.Greenland S. Sensitivity analysis, Monte Carlo risk analysis, and Bayesian uncertainty assessment. *Risk Analysis: an Official Publication of the Society for Risk Analysis* 2001; 21: 579-83.
- 17.Sweeney LM, Tyler TR, Kirman CR, *et al.* Proposed occupational exposure limits for select ethylene glycol ethers using PBPK models and Monte Carlo simulations. *Toxicological Sciences* 2001; 62: 124-39.
- 18.Bois FY, Jackson E, Pekari K, Smith M. Population toxicokinetics of benzene. *Environmental Health Perspectives* 1996; 104 (suppl. 6): 1405-11.
- 19.Gelman A, Bois FY, Jiang J. Physiological pharmacokinetic analysis using population modeling and informative prior distributions. *Journal of the American Statistical Association* 1996; 91: 1400-12.
- 20.Bernier J, Parent E, Boreux JJ. *Traitement bayésien des incertitudes*: Lavoisier, 2000 p.
- 21.Bernardo JM, Smith AFM. *Bayesian Theory*. New York: Wiley, 1994; 586 p.
- 22.Gilks WR, Richardson S, Spiegelhalter DJ. *Markov Chain Monte Carlo in Practice*. London: Chapman & Hall, 1996; 486 p.
- 23.Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DB. *Bayesian Data Analysis*. London: Chapman & Hall, 1995; 526 p.
- 24.Bois FY, Maszle D. MCSim: a simulation program. *Journal of Statistical Software* 1997; 2(9): http://toxi.ineris.fr/activites/toxicologie_quantitative/mcsim/mcsim.php.
- 25.Louis TA. Assessing, accommodating, and interpreting the influences of heterogeneity. *Environmental Health Perspectives* 1991; 90: 215-22.
- 26.O'Flaherty EJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and prediction of developmental abnormalities. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 413-6.
- 27.Racine-Poon A, Wakefield J. Statistical methods for population pharmacokinetic modelling. *Stat Methods Med Res* 1998; 7: 63-84.
- 28.Sheiner LB, Beal SL. Bayesian individualization of pharmacokinetics: simple implementation and comparison with non-Bayesian methods. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 1982; 71: 1344-8.
- 29.Wakefield J, Bennett J. The Bayesian modeling of covariates for population pharmacokinetic models. *J Am Stat Assoc* 1996; 91: 917-27.
- 30.Lawrence GS, Gobas FA. A pharmacokinetic analysis of interspecies extrapolation in dioxin risk assessment. *Chemosphere* 1997; 35: 427-52.

31. Wang X, Santostefano MJ, DeVito MJ, Birnbaum LS. Extrapolation of a PBPK model for dioxins across dosage regimen, gender, strain, and species. *Toxicological Sciences* 2000; 56: 49-60.
32. Ings RM. Interspecies scaling and comparisons in drug development and toxicokinetics. *Xenobiotica* 1990; 20: 1201-31.
33. Watanabe KH, Bois FY. Interspecies extrapolation of physiological pharmacokinetic parameter distributions. *Risk Analysis: an Official Publication of the Society for Risk Analysis* 1996; 16: 741-54.
34. Davidson IWF, Parker JC, Beliles RP. Biological basis for extrapolation across mammalian species. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1986; 6: 211-37.
35. Van der Mollen GW, Kooijman SALM, Slob W. A generic toxicokinetic model for persistent lipophilic compounds in humans: an application to TCDD. *Fundamental and Applied Toxicology* 1996; 31: 83-94.
36. Luecke RH, Wosilait WD, Pearce BA, Young JF. A computer model and program for xenobiotic disposition during pregnancy. *Comput Meth Programs Biomed* 1997; 53: 201-24.
37. Sheiner LB, Beal SL. Evaluation of methods for estimating population pharmacokinetic parameters - I. Michaelis-Menten model: routine clinical pharmacokinetic data. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1980; 8: 553-71.
38. Racine-Poon A, Smith AF. Population models. In: Berry DA, editor. *Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1990: 139-62.
39. Aarons L. Population pharmacokinetics. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy, and Toxicology* 1992; 30: 520-2.
40. Bois FY, Gelman A, Jiang J, Maszle DR, Zeise L, Alexeef G. Population toxicokinetics of tetrachloroethylene. *Archives of Toxicology* 1996; 70: 347-55.
41. Claret L, Iliadis A. Nonparametric density estimation applied to population pharmacokinetics. *Math Biosci* 1996; 133: 51-68.
42. Wakefield J, Walker S. Bayesian nonparametric population models: formulation and comparison with likelihood approaches. *J Pharmacokinet Biopharm* 1997; 25: 235-53.
43. Bois FY, Smith TJ, Gelman A, Chang HY, Smith AE. Optimal design for a study of butadiene toxicokinetics in humans. *Toxicological Sciences: an Official Journal of the Society of Toxicology* 1999; 49: 213-24.

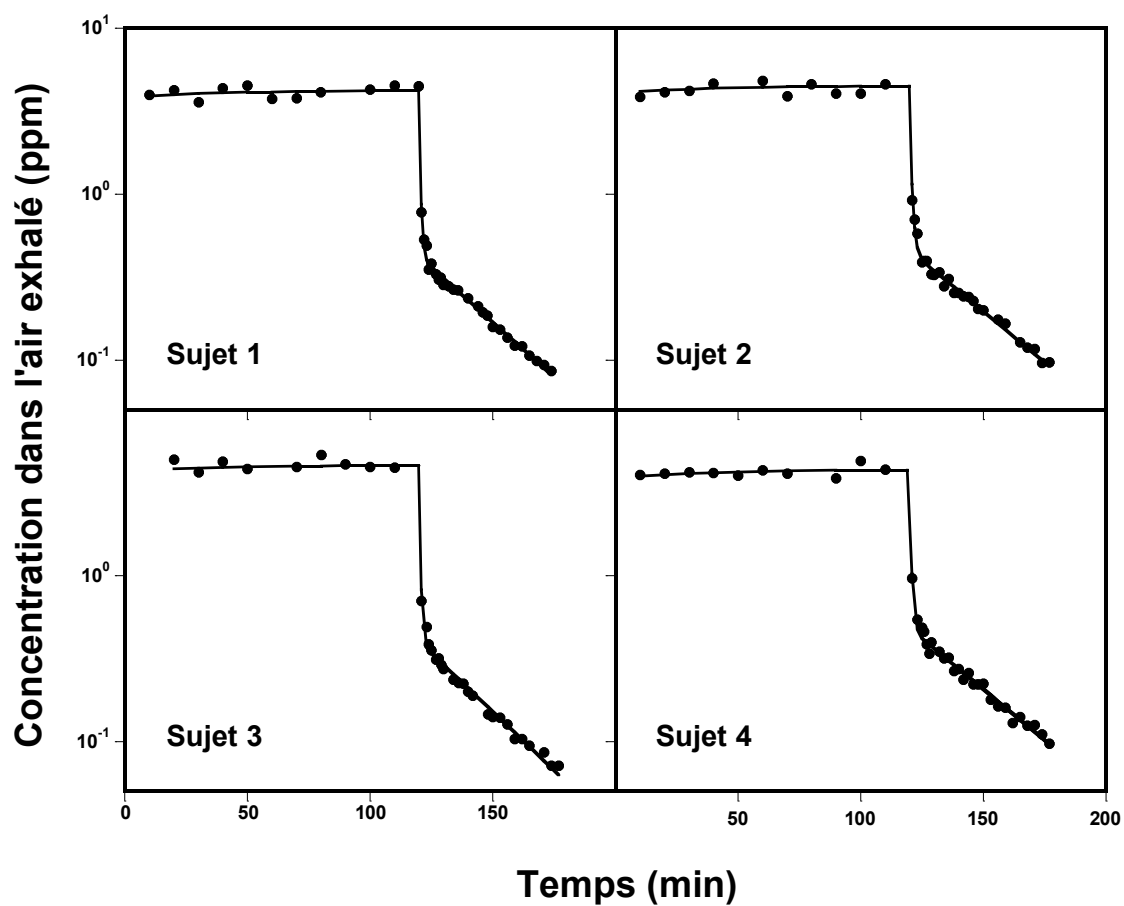


Figure 1 : Concentrations de 1,3-butadiène exhalées suite à une exposition à 5 ppm pendant deux heures. Les données ont été relevées chez quatre volontaires différents et jusqu'à une heure après exposition. Les observations sont représentées par les points ; la ligne continue donne les prédictions d'un modèle TCP.

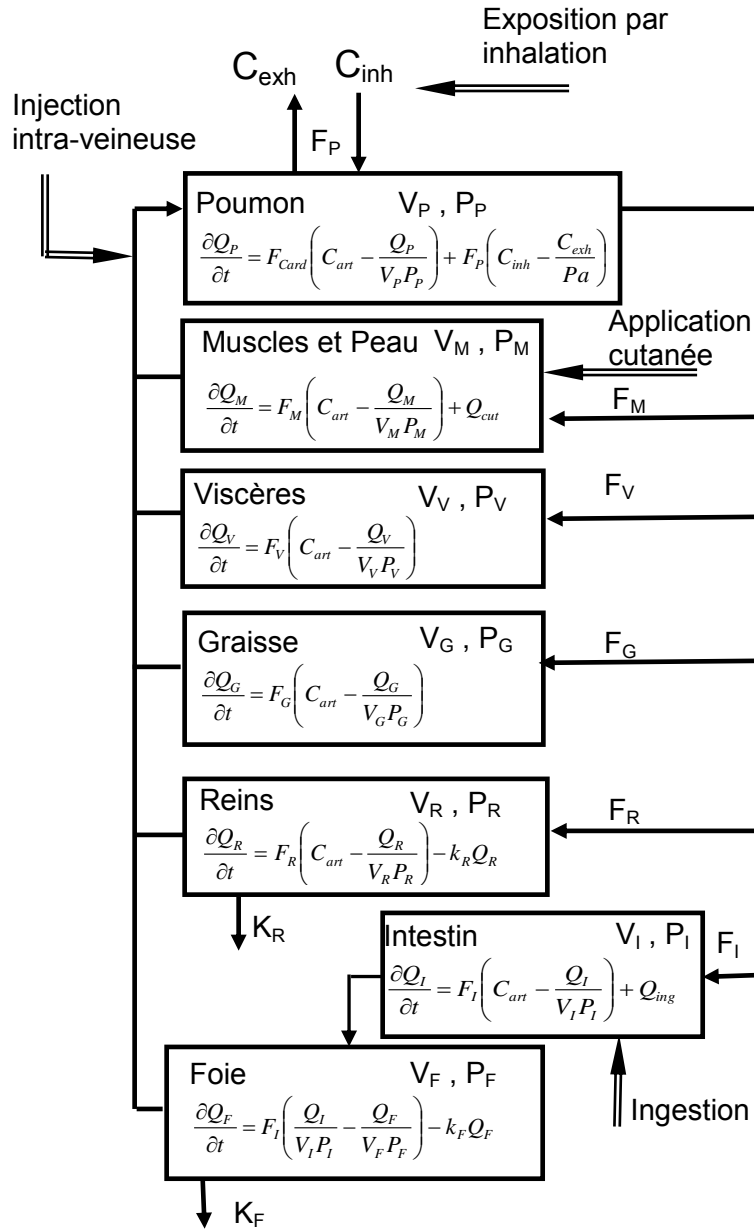


Figure 2 : Exemple d'un modèle PBPK générique à 7 compartiments. Quatre voies d'exposition sont représentées : intra-veineuse, cutanée, par ingestion et par inhalation. Ce modèle permet de décrire des expositions simultanées si nécessaire et peut être utilisé dans le cadre d'une transposition inter-voies d'exposition. Les paramètres de ce modèle sont les volumes des compartiments notés V , les coefficients de partages P , les flux sanguins F . Les quantités de chaque compartiment ou les quantités administrées sont représentées par la lettre Q . Deux types de métabolisme sont représentés : le métabolisme rénal caractérisé par la constante de réaction K_R et le métabolisme hépatique par K_F .

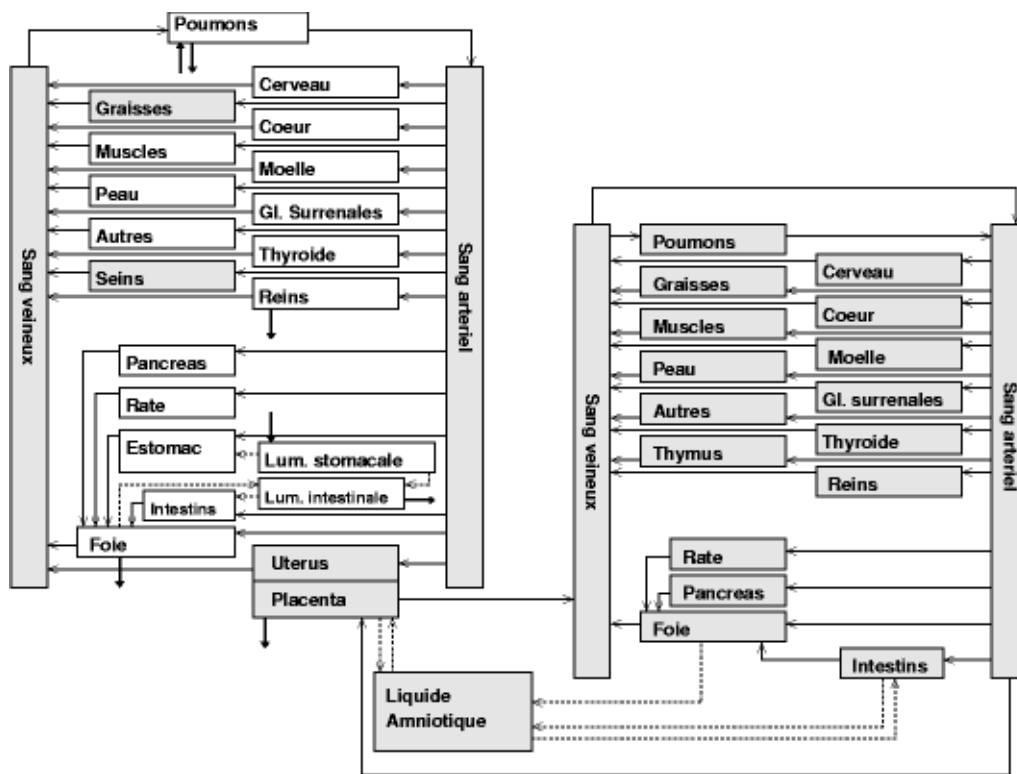


Figure 4 : Modèle physiologique décrivant la gestation. Le sous-modèle gauche représente la mère et le sous-modèle droit son fœtus. Les compartiments grisés correspondent aux tissus pour lesquels la croissance au cours de la gestation est modélisée de façon déterministe. Les flux de matière sont représentés par des flèches : les traits continus représentent les échanges sanguins et les flèches discontinues les échanges non sanguins (diffusion, passage mécanique *etc.*).

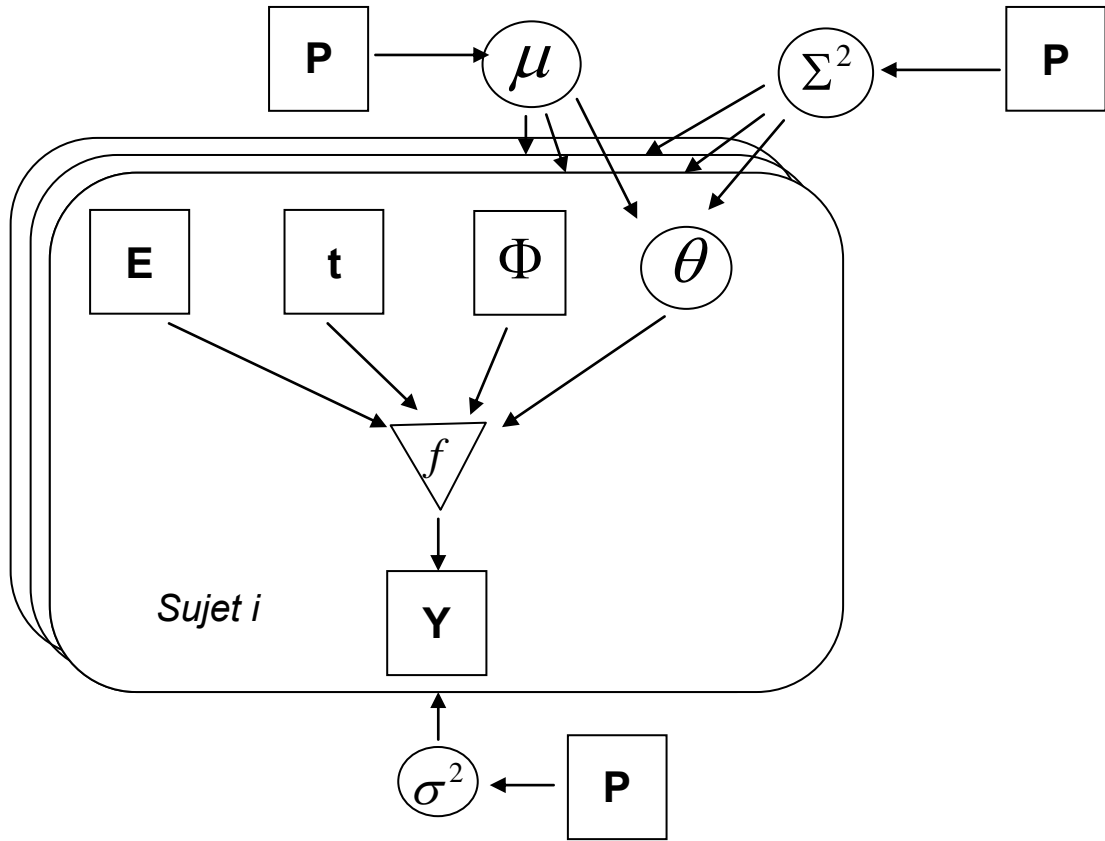


Figure 5 : Modèle multi-niveaux de variabilité inter-sujets. Au niveau individuel, les données (Y) sont mesurées aux temps t , après une exposition E . Les caractéristiques individuelles sont notées θ ou Φ et conditionnent les observations. f représente le modèle toxicocinétique. Au niveau population, la variabilité inter-sujets est décrite en considérant que les paramètres θ sont les réalisations d'un vecteur de variables aléatoires issues de distributions statistiques dont les paramètres de population sont μ et Σ . Le modèle d'erreur est caractérisé par la variabilité σ^2 . Aux paramètres μ , Σ et σ^2 sont associées des distributions *a priori*, notées P . Les quantités inconnues sont encerclées et les quantités connues sont contenues dans des carrés.